

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-040519

(43)Date of publication of application : 10.02.1997

---

(51)Int.CI.

A61K 7/00

---

(21)Application number : 07-189950

(71)Applicant : NIPPON FLOUR MILLS CO LTD

(22)Date of filing : 26.07.1995

(72)Inventor : UCHINO KEIJIRO  
MIYASHITA RUMIKO  
MIZUNO TAKASHI

---

### (54) MAILLARD REACTION INHIBITOR AND COSMETIC MATERIAL

#### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a Maillard reaction inhibitor useful for keeping skin in beautiful white, inhibiting and preventing aging and curing and preventing arterial sclerosis and cataract, and a cosmetic material containing the same by using a specific material included in a natural material.

**SOLUTION:** In this Maillard reaction inhibitor, a hydrolyzable tannin and/or its degradation derivative are used as effective ingredients. As the hydrolyzable tannin and/or its degradation derivative, at least one compound selected from a group consisting of tannic acid, pentagalloyl glucose, digalloyl quinic acid and trigalloyl quinic acid can be preferable. The amount of the effective ingredient for inhibiting the Maillard reaction is preferably 0.01–15.0wt%. The Maillard reaction inhibitor is preferably added to a cosmetic material in 0.0001–90wt%, based on the total cosmetic material.

---

#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 24.05.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] A Maillard reaction inhibitor which contains hydrolysis nature tannin and/or its decomposition product as an active principle.

[Claim 2] an active principle — a tannic acid and a pen — a hoop — a Maillard reaction inhibitor according to claim 1 which is at least one sort chosen from a group which consists of a roil glucose, JIGAROIRU quininic acid, and trigger roil quininic acid.

[Claim 3] A charge of makeup containing a Maillard reaction inhibitor according to claim 1 or 2.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[The technical field to which invention belongs] This invention relates to the charge of makeup which contains this Maillard reaction inhibitor further about a Maillard reaction inhibitor.

[0002]

[Description of the Prior Art] Whitening of the skin and aging are studied from old more various directions. Since the melanin which is a kind of amino acid and the oxidation-polymerization object of a tyrosin is carrying out the role central in whitening, a melanin generation inhibitor and the tyrosinase inhibitor of a melanin generation enzyme attract attention, and are found out. Moreover, since it is known that a melanin will be produced as a result by activating the tyrosinase in melanocyte by ultraviolet rays, UV cut agent is also developed. Moreover, the moisturizer is found out about aging of the skin. Thus, research of the melanin which is the oxidation-polymerization object of a tyrosin was [research of a moisturizer] a center about aging as whitening conventionally. However, recently comes and it is becoming clear gradually that the Maillard reaction is deeply related to browning of the skin and a senile change. Amino acid, a peptide, the proteinic amino group and a ketone, an aldehyde, especially reducing sugar react, and lipofuscin generates the Maillard (Maillard) reaction, and it has much researches in a food field.

[0003] This Maillard reaction also starts skin collagen protein, especially, in connection with aging, a collagen denaturalizes and the elasticity and the "gloss" of the skin of it are lost. Furthermore, it is known that generation of the coloring matter which browned, and are recording will take place to the skin by the Maillard reaction (D. Science(s), such as Z.Ernaehrungsw. SS, 30 volumes, such as G.Dyer, pp.29-45, 1991; Monnier, and V.M., 211 volumes, No.4481, pp.491-493, 1981). As stated above, in whitening and the senile change of the skin, it is involving as a factor not only with the melanin well known from the former, a tyrosinase, and moisturization but an important Maillard reaction. On the other hand, also except the skin, existence of a Maillard reaction becomes clear, a glucose and fruit sugar react with various organization proteins, and relation with causes of a disease, such as diabetes mellitus, aging, and arteriosclerosis, is suggested.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is the inhibition activity which was excellent to the Maillard reaction being shown, and offering a Maillard reaction inhibitor with high safety. The purpose of this invention is offering the charge of makeup containing the above-mentioned Maillard reaction inhibitor again.

[0005]

[Means for Solving the Problem] a place which this invention persons searched for a Maillard reaction inhibitor in quality of a natural product — hydrolysis nature tannin and its decomposition product, for example, a tannic acid, and a pen — a hoop — a roil glucose, JIGAROIRU quinic acid, trigger roil quinic acid, etc. came to complete a header and this invention for demonstrating depressor effect which was excellent to a Maillard reaction. Therefore, this invention is a Maillard reaction inhibitor which contains hydrolysis nature tannin and/or its decomposition product as an active principle. This invention relates to a charge of makeup containing the above-mentioned Maillard reaction inhibitor again.

[0006]

[Embodiment of the Invention] It can hydrolyze with heating with a dilute acid, or an enzyme called tannase, and hydrolysis nature tannin produces various phenolic compounds and sugar, and polyhydric alcohol. As hydrolysis nature tannin, a tannic acid is typical material. A tannic acid is tannin of the vegetable origin and variety \*\*\*\* contains the origin so much in the bark of chebulae fructus and a goby, or the astringent inner skin of a chestnut especially. The tannic acid used by this invention may be obtained from any. Commercially, usually, it extracts from a child or nutgall 5 times, is obtained, and, generally can obtain in a commercial scene. A tannic acid is used for medical use as partial converge and a hemostatic, and adoption is carried out to a Japanese pharmacopoeia and United States Pharmacopeia. Furthermore, adoption is carried out to the "cosmetics classification authorization criteria and 1994" version also as cosmetics, and it is experienced in use.

[0007] As a phenolic compound obtained by hydrolyzing, the hydrolysis nature tannin in this invention, and hydrolysis nature tannin concretely A JI gallic acid, a RUTEO acid, ellagic acid, chlorogenic acid, GURUKO galline, a tetralin, Hamamelis tannin, gallic-acid tannin, a tannic acid, geraniin, a gallic acid, A galloyl gallic acid, ERAGU tannin, a hexa galloyl glucose, a hepta-galloyl glucose, a tetra-galloyl glucose, a trigger roil glucose, and a pen — a hoop — a roil glucose, JIGAROIRU quinic acid, trigger roil quinic acid, and other structures — strange hydrolysis nature tannin etc. can be mentioned. this invention — setting — as an especially desirable thing — a tannic acid and a pen — a

hoop — a roil glucose, JIGAROIRU quininic acid, and trigger roil quininic acid can be mentioned.

[0008] The above-mentioned compound can be used regardless of private preparation and a commercial item. As an active principle of the Maillard reaction inhibitor of this invention, it is independent about the above-mentioned compound, or two or more sorts can be used together and used. The Maillard reaction inhibitor of this invention is useful as the therapy and prevention of the arteriosclerosis and the cataract which originates in aging prevention and prevention of whitening of the skin, and the skin at further various diabetic complications and aging. Unless the effect of this active principle other than the above-mentioned active principle is spoiled, an additive may be suitably included in the Maillard reaction inhibitor of this invention.

[0009] The Maillard reaction inhibitor of this invention can be blended with the charge of makeup, and can be blended with the gestalt of the usual charge of makeup. In order to apply to especially the skin, it is desirable to use with the gestalt of a cream, a milky lotion, a lotion, a pack, etc. Such a charge of makeup can be manufactured according to a conventional method. Other active principles other than the Maillard reaction inhibitor of this invention may be made to contain in the charge of makeup. As loadings in the charge of makeup of the Maillard reaction inhibitor of this invention, 0.0001 – 90 % of the weight blends 0.01 – 50 % of the weight preferably [ it is suitable and ] to the charge whole quantity of makeup. in less than 0.0001% of the weight of addition, a satisfying effect may not be acquired and it may become difficult at 90 % of the weight or more to take the gestalt of the usual charge of makeup again

[0010] an assistant with the active principle of the Maillard reaction inhibitor of this invention suitable again — \*\* — it can pharmaceutical-preparation-ize in the gestalt of arbitration, and can consider as the Maillard reaction inhibitor in which taking orally or parenteral administration is possible. On the occasion of pharmaceutical-preparation-izing, a dilution agent or excipients, such as the bulking agent usually used, an extending agent, a binder, disintegrator, a surfactant, and lubricant, can be used. Moreover, various gestalten can be chosen as physic pharmaceutical preparation, for example, a capsule, a tablet, a granule, a fine grain agent, powder, liquids and solutions, suspension, an emulsion, suppositories, injections, an ointment, etc. are mentioned. As an excipient, it can add, for example combining one sort, such as sucrose, a lactose, starch, crystalline cellulose, mannite, a light silicic anhydride, ulmin acid MAGUNE ssirum, meta-silicic acid ulmin acid magnesium, synthetic aluminum silicate, a calcium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, calcium hydrogenphosphate, and carboxymethyl-cellulose calcium, or two sorts or more, as lubricant — magnesium stearate, talc, hardened oil, etc. — one sort — or two or more sorts can add.

[0011] Moreover, sweetening agents, such as salt, saccharin, sugar, mannite, orange oil, glycyrrhiza extract, a citric acid, grape sugar, menthol, a eucalyptus oil, and a malic acid, perfume, a coloring agent, preservatives, etc. may be made to contain as corrigent and an odor-masking agent. For example, coconut oil, olive oil, sesame oil, peanut oil, a calcium lactate, safflower oil, soybean phosphatide, etc. can be made to contain as adjuvants like suspension and a wetting agent. As a surfactant, one sort, such as alcohol, ester, a polyethylene-glycol derivative, fatty acid ester of sorbitan, and sulfated fatty alcohol, or two sorts or more can be added, for example. Moreover, if the coat which can be permitted still in physic is given and pharmaceutical-preparation-ized in order to give the stability and acid resistance which are equal to prolonged conservation to an active principle and to make drug effect maintain completely, it can consider as the Maillard reaction inhibitor which has the outstanding stability. As a coat morphogenetic substance, a methyl-acrylate methacrylic acid copolymer and a methacrylic acid methyl methacrylic acid copolymer are mentioned, for example as carbohydrate derivatives, such as a cellulose and a saccharide, as polyvinyl derivatives, such as cellulose acetate phthalate (CAP) and an acrylic-acid system copolymer, and dibasic-acid monoester. Moreover, it faces coating the above-mentioned coat morphogenetic substance, and by adding the various additives for antisticking between drugs at the time of coating actuation besides the coating agent usually used, for example, a plasticizer, the property of a coat formation agent can be improved or coating actuation can be made easier.

[0012] In case it prepares as injections, it is desirable to sterilize liquids and solutions, an emulsion, and suspension suitably, and to make it blood and an isotonicity. What can usually be used as a dilution agent is mentioned, for example, water, ethyl alcohol, propylene glycol, etc. can be used. In order to make it blood and an isotonicity, salt, grape sugar, etc. may be made to contain, and the usual solubilizing agent, a buffer, an aponia-ized agent, etc. may be added. It can also pharmaceutical-preparation-ize in gestalten, such as a paste, a cream, and gel, and a fat, fatty oil, lanolin, vaseline, paraffin, a low, resin, glycols, higher alcohol, a glycerol, water, an emulsifier, a suspending agent, etc. can be used as an additive.

[0013] Although the rate of the active principle of the Maillard reaction inhibitor of this invention may be changed by dosage forms, 0.01 – 15.0 % of the weight is usually suitable for it. Especially the medication method of the Maillard reaction inhibitor of this invention is not limited, and may be suitably chosen according to a patient's age, other conditions, the condition of a disease, and various formulation. systemic — or — local — taking orally — or parenteral administration is carried out. for example, it administers orally with the gestalt of a capsule, a tablet, a granule, a fine grain agent, powder, liquids and solutions, suspension, and an emulsion — having — the gestalt of injections — the inside of the inside of a vein, intramuscular, and a hide, and hypodermically — or intraperitoneal administration is carried out, intrarectal administration is carried out as suppositories, or it can also spray as external preparations of spreading and others to a part as an ointment. Although a dose may change with a medication method, a patient's age, symptoms, etc., 0.5 – 5,000 mg is suitable for it as an active principle per day.

[0014] The example of a trial, the example of reference, and an example explain this invention to details more below.

[Maillard reaction inhibition test] Lysozyme 25mg/ml was dissolved in 0.2M phosphate buffer solution pH7.4 containing the sodium azide (sodium azide) of 3mM(s), the specimen of 100mM(s) and various concentration was

added for fruit sugar (tannic acid 50, 100, and 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , pen a hoop the roil glucoses 50 and 100 and 200  $\mu\text{g}/(\text{ml})$ ), and it was made to react at 37 degrees C for seven days. After carrying out demineralization processing of this reactant, generation of the dimer of a lysozyme was authorized in polyacrylamide electrophoresis. In addition, as control, only a lysozyme and fruit sugar were added to the phosphate buffer solution, and what was reacted and operated similarly was prepared. It is the above-mentioned reactant sample No. as follows. It gave and polyacrylamide electrophoresis was presented.

Sample 1:molecular weight marker sample 2:control sample 3: — tannic acid 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$  sample 4: — tannic acid 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$  sample 5: — tannic acid 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$  sample 6: — a pen — a hoop — roil glucose 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$  sample 7: — a pen — a hoop — roil glucose 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$  sample 8: — a pen — a hoop — roil glucose 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$  sample 9:control sample 10:molecular weight marker electrophoresis The gel of pagel SPG-520L (product made from ATO) was used, and it migrated for 45 minutes by 30mA. It dyed by Coomassie blue 0.1% after migration, and the band was observed. Consequently, although existence of the dimer of a lysozyme was faintly accepted in the band of a sample 3, with the sample 4 — the sample 8, it turned out that dimerization of a lysozyme, i.e., a Maillard reaction, is controlled completely.

[0015]

[The example 1 of reference] 1l. of methanols and 500ml (pH5.5) of acetic-acid buffer solutions were added to 10g (product made from Iwaki Pharmaceuticals) of Japanese pharmacopoeia tannic acids, and at 50 degrees C, it agitated for 24 hours and hydrolyzed. if ethyl acetate extracts after distilling off a methanol and reduced pressure hardening by drying of the solvent is carried out — a pen — a hoop — 4g of roil glucoses can be obtained. In order to raise purity, various columns and high performance chromatography (HPLC) can refine further.

[The example 2 of reference] 200mg of United States Pharmacopeia tannic acids was hydrolyzed like the example 1 of reference, and after distilling off a methanol, when the ether and ethyl acetate extracted in n-butanol after washing a water layer, 70mg of mixture of 3 and 4-JIGAROIRU quinic acid and 3, 4, and 5-trigger roil quinic acid was obtained. In order to separate both as occasion demands, various columns and HPLC can be used.

[0016]

[Example] Hereafter, the charge of makeup which blended the Maillard reaction inhibitor of this invention was prepared. In addition, the active principle tannic acid used here is a commercial item. moreover, a pen — a hoop — a roil glucose, 3, 4-JIGAROIRU quinic acid, 3 and 4, and 5-trigger roil quinic acid are manufactured according to the above-mentioned examples 1 and 2 of reference.

[Example 1]

By the preparation following combination (unit: % of the weight) of the charge of makeup (cream), the whitening cream was manufactured according to the conventional method.

Iosstearic acid isopropyl 8.0 Cetanol 8.0 Jojoba oil 6.0 1, three butylene glycols 6.0 Stearyl alcohol 2.0 Polyoxyethylene lauryl ether 1.5 A sorbitol 1.0 paraben 0.3 Tannic acid 1.0 perfume Optimum dose With sterilization ion exchange water It is referred to as 100.0.

[0017]

[Example 2]

By the preparation following combination (unit: % of the weight) of the charge of makeup (milky lotion), the milky lotion was manufactured according to the conventional method.

Glycerol monostearate (self-emulsification mold) 10.0 Purified lanolin 6.0 A liquid paraffin 5.0 Jojoba oil 5.0 paraben 0.3 a pen — a hoop — roil glucose 0.3 Perfume Optimum dose Sterilization ion exchange water It is referred to as 100.0.

[0018]

[Example 3]

By the preparation following combination (unit: % of the weight) of the charge of makeup (lotion), the whitening lotion was manufactured according to the conventional method.

Sorbitol 3.0 DL-pyrrolidone carboxylic-acid sodium liquid 2.0 A carboxymethyl cellulose 0.3 Paraben 0.1 3, 4-JIGAROIRU quinic acid 0.1 Perfume Optimum dose With sterilization ion exchange water It is referred to as 100.0.

[0019]

[Example 4]

By the preparation following combination (unit: % of the weight) of the charge of makeup (pack), the pack was manufactured according to the conventional method.

Glyceryl monoisostearate 22.0 Squalane 20.0 Jojoba oil 15.0 Diglyceryl monooleate 10.0 A glycerol 5.0 1, 3-butylene glycol 5.0 A liquid paraffin 5.0 Sorbitol 2.0 Polyvinyl pyrrolidone 0.5 Paraben 0.1 3, 4, 5-trigger roil quinic acid 0.1 Perfume Optimum dose With sterilization ion exchange water It is referred to as 100.0.

[0020]

[Effect of the Invention] The inhibition activity which was excellent to the Maillard reaction can be shown, and a Maillard reaction inhibitor with high safety can be offered. The charge of makeup useful to aging prevention and prevention of the whitening of the skin and the skin which furthermore contain this Maillard reaction inhibitor can be offered.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁(JP)

# (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-40519

(43) 公開日 平成9年(1997)2月10日

(51) Int. C1.

A 61 K 7/00

識別記号

序内整理番号

F I

A 61 K 7/00

技術表示箇所

C

F

X

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全5頁)

(21) 出願番号 特願平7-189950

(71) 出願人 000231637

日本製粉株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷5丁目27番5号

(22) 出願日 平成7年(1995)7月26日

(72) 発明者 内野 敬二郎

神奈川県厚木市戸室1241-11

(72) 発明者 宮下 留美子

神奈川県厚木市飯山2625-1

(72) 発明者 水野 隆志

神奈川県相模原市松ヶ枝町5-16

(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

(54) 【発明の名称】メイラード反応抑制剤及び化粧料

(57) 【要約】

【課題】 メイラード反応に対して優れた阻害活性を示し、かつ安全性の高いメイラード反応抑制剤を提供する。

【解決手段】 加水分解性タシニン及び／またはその分解物を、メイラード反応抑制剤の有効成分とする。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 加水分解性タンニン及び／またはその分解物を有効成分として含有するメイラード反応抑制剤。

【請求項2】 有効成分がタンニン酸、ペンタガロイルグルコース、ジガロイルキニン酸、トリガロイルキニン酸からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項1記載のメイラード反応抑制剤。

【請求項3】 請求項1または請求項2記載のメイラード反応抑制剤を含有する化粧料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はメイラード反応抑制剤に関し、さらに該メイラード反応抑制剤を含有する化粧料に関する。

## 【0002】

【従来の技術】皮膚の美白や老化は、古くより種々の方面から研究されている。アミノ酸の一種、チロシンの酸化重合体であるメラニンが、美白では中心的な役割をしているため、メラニン生成抑制剤とメラニン生成酵素のチロシナーゼ阻害剤が注目され見出されている。また紫外線により、メラノサイト内のチロシナーゼが活性化されることにより、結果としてメラニン色素が産生されることが知られているため、UVカット剤も開発されている。また、皮膚の老化については、保湿剤が見出されている。このように、従来は、チロシンの酸化重合体であるメラニンの研究が美白として、また、老化については保湿剤の研究が中心であった。しかしながら、最近になり、メイラード反応が、皮膚の褐変、老化現象に深く関係していることが次第に明らかになってきた。メイラード(Maillard)反応は、アミノ酸、ペプチド、蛋白質のアミノ基とケトン、アルdehyd、特に還元糖が反応して褐色色素が生成するもので、食品領域では数多くの研究がある。

【0003】このメイラード反応は、皮膚コラーゲン蛋白でもおこり、特に、加齢に伴い、コラーゲンが変性し、皮膚の弾性や“ツヤ”がなくなる。更に、メイラード反応によって、褐変した色素の生成、蓄積が皮膚に起こることが知られている(D.G. Dyer等、Z. Ernaehrungswiss: SS、30巻、pp. 29-45、1991; Monnier, V. M.等、Science, 211巻、No. 4481、pp. 491-493、1981)。

以上述べてきたように、皮膚の美白や老化現象において、従来から良く知られているメラニン、チロシナーゼ、保湿だけではなく、メイラード反応も重要な要因として関与している。一方、皮膚以外でもメイラード反応の存在が明らかとなってきて、グルコースや果糖が種々の組織蛋白と反応し、糖尿病・老化・動脈硬化などの病因との関連が示唆されている。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、メイ

10

の高いメイラード反応抑制剤を提供することである。本発明の目的はまた、上記メイラード反応抑制剤を含有する化粧料を提供することである。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、メイラード反応抑制物質を天然物質中に探索したところ、加水分解性タンニン及びその分解物、例えばタンニン酸、ペンタガロイルグルコース、ジガロイルキニン酸、トリガロイルキニン酸などが、メイラード反応に対して優れた抑制効果を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。従って本発明は、加水分解性タンニン及び／またはその分解物を有効成分として含有するメイラード反応抑制剤である。本発明はまた、上記メイラード反応抑制剤を含有する化粧料に関する。

## 【0006】

【発明の実施の形態】加水分解性タンニンは、希酸と加熱することにより、またはタンナーゼという酵素により加水分解することができ、種々のフェノール化合物と糖や多価アルコールを生じる。加水分解性タンニンとしては、タンニン酸が代表的な物質である。タンニン酸は、植物起源のタンニンであり、その起源は多種あるが、特にカシ、ハゼの樹皮やクリの渋皮に多量に含有している。本発明で使用するタンニン酸はいずれから得られるものでもよい。商業的には、通例、5倍子または没食子などから抽出して得られており、市場で一般に入手できる。タンニン酸は薬用には局所收れん、止血薬として用いられ、日本薬局方、米国薬局方に収載されている。更に化粧品としても「化粧品種別許可基準、1994」版に収載され使用経験がある。

【0007】本発明における加水分解性タンニン、及び加水分解性タンニンを加水分解して得られるフェノール化合物としては具体的に、ジ没食子酸、ルテオ酸、エラグ酸、クロロゲン酸、グルコガリン、テトラリン、ハマメリタンニン、没食子酸タンニン、タンニン酸、グラニイン、没食子酸、ガロイル没食子酸、エラグタンニン、ヘキサガロイルグルコース、ヘプタガロイルグルコース、テトラガロイルグルコース、トリガロイルグルコース、ペンタガロイルグルコース、ジガロイルキニン酸、トリガロイルキニン酸、その他構造未知の加水分解性タンニン等を挙げることができる。本発明において特に好ましいものとしては、タンニン酸、ペンタガロイルグルコース、ジガロイルキニン酸及びトリガロイルキニン酸を挙げることができる。

【0008】上記化合物は、自家調製、市販品を問わず用いることができる。本発明のメイラード反応抑制剤の有効成分としては、上記の化合物を単独で、あるいは2種以上を併用して使用することができる。本発明のメイラード反応抑制剤は、皮膚の美白及び皮膚の老化防止・予防に、さらには種々の糖尿病合併症、老化に起因する

発明のメイラード反応抑制剤には、上記有効成分の他に、該有効成分の効果が損なわれない限り、適宜添加物を含ませてもよい。

【0009】本発明のメイラード反応抑制剤は、化粧料に配合することができ、通常の化粧料の形態に配合することができる。特に皮膚に適用するには、クリーム、乳液、ローション、パックなどの形態で用いることが好ましい。このような化粧料は常法に従って製造することができる。化粧料において、本発明のメイラード反応抑制剤の他に、他の有効成分を含有させてもよい。本発明のメイラード反応抑制剤の化粧料における配合量としては、化粧料全量に対して0.0001～90重量%が適當であって、好ましくは0.01～50重量%を配合する。0.0001重量%未満の添加では、満足のいく効果が得られない可能性があり、また、90重量%以上では、通常の化粧料の形態をとることが困難となる場合がある。

【0010】本発明のメイラード反応抑制剤の有効成分はまた、適當な助剤とともに任意の形態に製剤化して経口または非経口投与が可能なメイラード反応抑制剤とすることができます。製剤化に際して、通常使用される充填剤、增量剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤などの稀釈剤または賦形剤を用いることができる。また医薬製剤としては各種形態が選択でき、例えばカプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、坐剤、注射剤、軟膏剤などが挙げられる。賦形剤としては、例えば蔗糖、乳糖、デンプン、結晶セルロース、マンニット、軽質無水珪酸、アルミニ酸マグネシルム、メタ珪酸アルミニ酸マグネシウム、合成珪酸アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の1種又は2種以上を組み合わせて添加することができる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油等を1種または2種以上添加することができる。

【0011】また矯味剤及び矯臭剤として、食塩、サッカリン、糖、マンニット、オレンジ油、カンゾウエキス、クエン酸、ブドウ糖、メントール、ユーカリ油、リシゴ酸等の甘味剤、香料、着色剤、保存料等を含有させてもよい。懸濁剤、湿潤剤のような佐剤としては、例えばココナッツ油、オリーブ油、ゴマ油、落花生油、乳酸カルシウム、ベニバナ油、大豆リン脂質等を含有させることができる。界面活性剤としては、例えばアルコール、エステル類、ポリエチレングリコール誘導体、ソルビタンの脂肪酸エステル類、硫酸化脂肪アルコール類等の1種又は2種以上を添加することができる。また、有効成分に長時間の保存に耐える安定性及び耐酸性を付与して薬効を完全に持続させるために、更に医薬的に許容し得る被膜を施して製剤化すれば、優れた安定性を有するメイラード反応抑制剤とすることができます。被膜形成

導体として酢酸フタル酸セルロース(CAP)、またアクリル酸系共重合体、二塩基酸モノエステル類等のポリビニル誘導体としてアクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体が挙げられる。また、上記被膜形成物質をコーティングするに際し、通常使用されるコーティング剤、例えば可塑剤の他、コーティング操作時の薬剤相互の付着防止のための各種添加剤を添加することによって被膜形成剤の性質を改良したり、コーティング操作をより容易に

10 することができる。

【0012】注射剤として調製する際には、液剤、乳剤及び懸濁剤を適宜殺菌し、血液と等張にすることが好ましい。稀釈剤としては通常使用できるものが挙げられ、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコールなどが使用できる。血液と等張にするために食塩、ブドウ糖などを含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。ペースト、クリーム及びゲル等の形態に製剤化することもでき、脂肪、脂肪油、ラノリン、ワセリン、パラフィン、ロウ、樹脂、20 グリコール類、高級アルコール、グリセリン、水、乳化剤、懸濁化剤などを添加剤として使用することができる。

【0013】本発明のメイラード反応抑制剤の有効成分の割合は、剤形によって変更され得るが、通常0.01～15.0重量%が適當である。本発明のメイラード反応抑制剤の投与方法は特に限定されるものではなく、患者の年齢、その他の条件、疾患の状態、各種製剤形態に応じて適宜選択され得る。全身的に又は局所的に、経口あるいは非経口投与される。例えばカプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤、懸濁剤及び乳剤の形態で経口投与され、注射剤の形態で静脈内、筋肉内、皮内、皮下または腹腔内投与され、また坐剤として直腸内投与され、または軟膏剤として局所へ塗布、その他の外用剤として噴霧することもできる。投与量は、投与方法、患者の年齢、症状などによって変化し得るが、一日当たり有効成分として0.5～5,000mgが適當である。

【0014】以下試験例、参考例及び実施例により本発明をより詳細に説明する。

【メイラード反応抑制試験】リゾチーム25mg/mlを3mMのアジ化ナトリウム(sodium azide)を含む0.2Mリン酸緩衝液pH7.4に溶解し、果糖を100mM及び各種濃度の検体を添加し(タシニン酸50, 100, 200μg/ml、ベンタガロイルグルコース50, 100, 200μg/ml)、7日間、37℃にて反応させた。この反応物を脱塩処理した後、ポリアクリルアミド電気泳動にてリゾチームの二量体の生成を検定した。なお、コントロールとして、リン酸緩衝液にリゾチームと果糖のみを添加し、同様に反応、操作したもの用意した。上記反応物を下記のとおりサンプルNo.を付して、ポリアクリルア

5

- サンプル1：分子量マーカー  
 サンプル2：コントロール  
 サンプル3：タンニン酸 50 μg/ml  
 サンプル4：タンニン酸 100 μg/ml  
 サンプル5：タンニン酸 200 μg/ml  
 サンプル6：ペントガロイルグルコース 50 μg/ml  
 サンプル7：ペントガロイルグルコース 100 μg/ml  
 サンプル8：ペントガロイルグルコース 200 μg/ml  
 サンプル9：コントロール  
 サンプル10：分子量マーカー  
 電気泳動は、pagel SPG-520L（アトー（株）製）のゲルを使用し、30 mAで45分間泳動した。泳動後、0.1%クーマシープルーで染色し、バンドを観察した。その結果、サンプル3のバンドに微妙にリゾチームの二量体の存在が認められたが、サンプル4～サンプル8では完全にリゾチームの二量化、即ちメイラード反応が抑制されていることが判った。

## 【0015】

【参考例1】日本薬局方タンニン酸（岩城製薬（株）製）10 g にメタノール1リットル及び酢酸緩衝液（pH 5.5）500 ml を加え50℃にて24時間攪拌し加水分解した。メタノールを留去後、酢酸エチルで抽出 \*

イソステアリン酸イソプロピル	8. 0
セタノール	8. 0
ホホバ油	6. 0
1, 3ブチレングリコール	6. 0
ステアリルアルコール	2. 0
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	1. 5
ソルビトール	1. 0
パラベン	0. 3
タンニン酸	1. 0
香料	適量

減菌イオン交換水で

6

\* し、溶媒を減圧乾固するとペントガロイルグルコースを4 g 得ることができる。純度を上げるために各種カラムや高速液体クロマトグラフィー（HPLC）にて精製することができる。

【参考例2】米国薬局方タンニン酸 200 mg を参考例1と同様に加水分解し、メタノールを留去後、エーテルと酢酸エチルで水層を洗浄後、n-ブタノールにて抽出すると、3, 4-ジガロイルキニン酸と3, 4, 5-トリガロイルキニン酸の混合物 70 mg を得た。両者を必要により分離するには、各種カラムやHPLCを用いることができる。

## 【0016】

【実施例】以下、本発明のメイラード反応抑制剤を配合した化粧料を調製した。なお、ここで使用した有効成分タンニン酸は市販品である。またペントガロイルグルコース、3, 4-ジガロイルキニン酸、3, 4, 5-トリガロイルキニン酸は上記参考例1及び2に従い製造したものである。

## 【実施例1】

## 化粧料（クリーム）の調製

下記配合（単位：重量%）により、ホワイトニングクリームを常法に従って製造した。

イソステアリン酸イソプロピル	8. 0
セタノール	8. 0
ホホバ油	6. 0
1, 3ブチレングリコール	6. 0
ステアリルアルコール	2. 0
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	1. 5
ソルビトール	1. 0
パラベン	0. 3
タンニン酸	1. 0
香料	適量

100. 0とする。

※下記配合（単位：重量%）により、乳液を常法に従って製造した。

※

グリセリンモノステアレート（自己乳化型）	10. 0
精製ラノリン	6. 0
流動パラフィン	5. 0
ホホバ油	5. 0
パラベン	0. 3
ペントガロイルグルコース	0. 3
香料	適量

100. 0とする。

★下記配合（単位：重量%）により、ホワイトニングローションを常法に従って製造した。

## 化粧料（ローション）の調製

★

ソルビトール	3. 0
D L-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液	2. 0

## 【0018】

## 【実施例3】

## 化粧料（ローション）の調製

7

8

パラベン	0. 1
3,4-ジガロイルキニン酸	0. 1
香料	適量
滅菌イオン交換水で	100. 0とする。

【0019】

【実施例4】

## 化粧料(パック)の調製

\*

グリセリルモノイソステアレート	22. 0
スクワラン	20. 0
ホホバ油	15. 0
ジグリセリルモノオレエート	10. 0
グリセリン	5. 0
1、3-ブチレングリコール	5. 0
流動パラフィン	5. 0
ソルビトール	2. 0
ポリビニルピロリドン	0. 5
パラベン	0. 1
3,4,5-トリガロイルキニン酸	0. 1
香料	適量
滅菌イオン交換水で	100. 0とする。

【0020】

【発明の効果】メイラード反応に対して優れた阻害活性を示し、かつ安全性の高いメイラード反応抑制剤を提供

することができる。さらにこのメイラード反応抑制剤を含有する、皮膚の美白及び皮膚の老化防止・予防に有用な化粧料が提供できる。